

NIVELUL IMUNOGLOBULINELOR ÎN FLUIDUL ORAL ȘI SERUL SANGUIN LA COPIII CU MALADII SEVERE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Aurelia Spinei,
conferențiar universitar

Catedra de chirurgie
OMF, pedodonție și
ortodonție, USMF
„Nicolae Testemițanu“

Rezumat

Obiectivul lucrării: aprecierea nivelului imunoglobulinelor în fluidul oral și serul sanguin și evidențierea influenței acestora asupra afectării prin caria dentară la copiii cu maladii severe ale sistemului nervos central (SNC). **Materialle și metode:** pentru evaluarea gradului de afectare prin caria dentară au fost examinați clinic 1272 copii cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani. În lotul de cercetare (L_1) au fost incluși 636 de copii cu maladii severe ale SNC asociate cu întârzierea dezvoltării mintale: paralizie cerebrală infantilă, epilepsie, sindrom convulsiv, sindromul Down ș.a, iar 636 de copii condițional sănătoși au format lotul martor (L_0). Au fost calculați indicii de prevalență a cariei dentare (IP) și indicii de experiență carioasă: co, COA și COA+co. Nivelul imunoglobulinelor în fluidul oral și serul sanguin a fost determinat prin metoda de analiză imunoenzimatică cu utilizarea reactivelor firmei Vectior-Best (Rusia). **Rezultate:** la copiii cu deficiențe mintale s-a depistat reducerea semnificativă a concentrației IgA, IgG, IgM serice și a sIgA, IgA, IgG în fluidul oral, fiind în relație inversă cu numărul tulpinilor *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar și indicii de experiență carioasă. Scăderea concentrației imunoglobulinelor în fluidul oral și serul sanguin a fost influențată de frecvența crizelor epileptice și durata tratamentului anticonvulsivant. **Concluzii:** scăderea semnificativă a nivelului imunoglobulinelor în fluidul oral și serul sanguin depistată la copiii cu maladii severe ale SNC constituie unul din factorii importanți de risc carios și un indicator nefavorabil de evoluție agresivă a cariei dentare, fapt necesar de luat în considerare la planificarea măsurilor cariopreventive individualizate.

Cuvinte cheie: imunoglobuline, caria dentară, maladii severe SNC.

Summary

LEVEL OF IMMUNOGLOBULINS IN THE ORAL FLUID AND BLOOD SERUM OF CHILDREN WITH SEVERE DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Objective: To assess the level of immunoglobulins in oral fluid and blood serum and to highlight their influence on dental caries development in children with severe diseases of the central nervous system (CNS). **Materials and Methods:** to assess the degree of dental caries development there were clinically examined 1272 children aged between 1 and 18 years. The research group (L_1) included 636 children with severe diseases of the CNS associated with delayed mental development: cerebral palsy, epilepsy, convulsive syndrome, Down's syndrome, etc; and 636 conditionally healthy children formed the control group (L_0). There were calculated indices of prevalence of dental caries (IP) and indices of carious experience: df, DMFT and DMFT+df. The level of immunoglobulins in oral fluid and blood serum were determined by the enzyme immunoassay method using the reagents of Vectior-Best company (Russia). **Results:** A significant decrease of the concentration of IgA, IgG, serum IgM and sIgA, IgA, IgG in oral fluid was found in children with severe diseases of the CNS, it being inversely related to the number of *Streptococcus mutans* strains in dental biofilm and indices of carious experience. The decrease in the concentration of immunoglobulins in oral fluid and blood serum was influenced by the frequency of epileptic seizures and duration of anticonvulsant therapy. **Conclusions:** The significant decrease in the level of immunoglobulins in oral fluid and blood serum detected in children with severe diseases of the CNS is one of the important risk factors in dental caries and an unfavorable indicator of aggressive evolution of dental caries. Therefore, this fact has to be taken into account when planning individualized cariopreventive measures.

Key words: immunoglobulins, dental caries, severe diseases of the CNS, mental deficiencies.

Introducere

Caria dentară este cea mai frecventă boală în populația umană [1-4], totodată, mecanismul prin care unele persoane rămân libere de carii prezintă interes pentru cercetătorii în domeniu [1]. Conform viziunilor actuale, caria dentară este o boală multifactorială și este asociată cu prezența microorganismelor cariogene și smalțul dentar susceptibil, precum și durata expunerii acestuia la acțiunea factorilor cariogeni [3-7]. *Streptococcus mutans* este considerat agentul cauzal al bolii carioase [1-4, 7] și mai multe studii au arătat o asociere dintre gradul de carioactivitate și numărul de *Streptococcus mutans* depistat în salivă și biofilmul dentar [7-9].

Rolul factorilor imunologici în patogenia cariei dentare a fost menționat de un număr mare de autori [7-18]. În boala carioasă, răspunsul organismului-gazdă se realizează prin apărarea nespecifică, specifică și local secretorie. Factorii imuni ai salivei sunt prezentați în mare măsură de imunoglobulina A (IgA) și într-o cantitate mai mică de IgG, IgM și IgE, iar în serul sanguin se depistează 5 clase de imunoglobuline: IgG, IgM, IgA, IgD și IgE [9-11, 18].

Componentele imunologice active ale salivei influențează esențial evoluția cariei dentare prin prezența imunoglobulinei A secretorii (sIgA). Moleculele de IgA din saliva mixtă sunt în proporție de 80-90% de tip secretor, produse de plasmocitele din glandele salivare. Circa 10% din moleculele de IgA provin din sânge și ajung în cavitatea orală prin intermediul lichidului gingival [18].

La persoanele carioreceptive s-a depistat un nivel semnificativ mai scăzut al sIgA în salivă comparativ cu cele carioimune [19-21]. Contrar acestei opinii, Агаева H. A., 2010, a observat majorarea producției sIgA la copiii cu carii multiple, indicând o reacție protectoare-adaptivă la prezența biofilmului oral [22]. La persoanele carioimune prevenirea colonizării smalțului de microorganisme cariogene se produce prin modificarea selectivă a compoziției peliculei dobândite, în care predomină IgA secretorie, mucinele, antigenele de grup sanguin și enzimele bacteriene. Imunoglobulinele asigură apărarea antibacteriană prin: aglutinarea bacteriilor, neutralizarea enzimelor, toxinelor bacteriene și virale. Activitatea de aglutinare a IgA secretorii este remarcabilă în cazul conjugării ei cu mucinele. Eficiența acestui mecanism este dovedită prin frecvența mică a cariilor pe suprafețele expuse ale dinților, unde sIgA au acces facil, spre deosebire de zonele unde sIgA pătrund cu dificultate, cum sunt suprafețele proximale, fisurile sau zonele de colet, care sunt mult mai frecvent afectate de carii [9, 13, 19-21, 23].

Majoritatea cercetătorilor explică proprietățile antiadezive ale sIgA prin efectele sale antibacteriene, care se rezumă la prevenirea fixării bacteriilor și formarea unui strat protector antibacterian la suprafața mucoasei orale [6, 18-21, 24]. Legarea sIgA de adevăratele bacteriene, poate reduce încărcarea negativă de suprafață și hidrofobicitatea bacteriană, astfel limi-

tând potențialul pentru interacțiunile ionice și hidrofobice între bacterii și receptorii gazdei. sIgA are abilitatea de a inactiva produse bacteriene: enzimele (probabil prin blocarea legării lor la substrat sau prin destabilizarea complexului enzimă-substrat) și toxinele (neutralizarea toxinelor prin blocarea legării lor, la receptorii celulari) [6, 19, 21, 23]. Abilitatea scăzută a sIgA de a activa sistemul Complement și de a opsoniza bacteriile (pregătirea pentru fagocitoză) poate limita reacțiile inflamatorii locale și leziunile mucoasale tisulare [6, 18].

Proprietățile deosebite ale sIgA față de alte clase de imunoglobuline, se datorează structurii acestora care conferă o protecție mai bună la nivelul mucoasei tractului digestiv:

- structura glicozilată a piesei secretorii oferă sIgA protecție față de acțiunea proteolitică a enzimelor bacteriene și a hidrolazelor digestive,
- forma dimerică asigură sIgA posibilitatea de aglutinare a bacteriilor și crește afinitatea IgA pentru antigene [6, 18, 21, 23].

sIgA are acțiune sinergică și cu alte mecanisme de apărare: activitatea sistemului lacto-peroxidază împotriva *Streptococcus mutans* și activitatea mucinelor. De exemplu: legarea sIgA poate induce caracterul mucofilic al bacteriilor, ceea ce facilitează îndepărtarea lor de pe mucoasă prin regenerarea continuă a stratului mucos, mai mult, mucina salivară cu greutate moleculară mică (MG2) poate participa prin interacțiuni necovalente cu sIgA [6, 24].

Procese inflamatorii acute și cronice din cavitatea orală se caracterizează prin reducerea conținutului de sIgA în salivă. Deficitul de sIgA în secreții condiționează predispoziția la procese inflamatorii repetabile, prin urmare, determinarea concentrației sIgA în salivă este un test important care caracterizează starea imunității locale a cavității bucale [6, 18, 19].

Nivelul imunoglobulinelor IgA, IgG, IgM și IgE în salivă și a celor serice la copii carioreceptivi și liberi de carii au fost mai puțin studiate. Astfel, funcțiile IgA serice nu sunt bine precizate, datorită dificultăților de purificare. Rolul său cel mai important ar fi acela de a îndepărta cantitățile mici de antigene, provenite din alimente sau antigenele solubile ale microorganismelor, absorbite în circulația generală. Eliminarea timpurie împiedică accesul acestor antigene la celulele sistemului imunitar și stopează declanșarea unui răspuns imun de amploare, care ar devia forțele de apărare a organismului, de la funcția sa esențială, aceea a protecției antiinfecțioase [18, 25-28]. IgG sunt produse în cursul unui contact cu antigenul, contact care se prelungește, sau în cursul unui al doilea contact al organismului cu un antigen. Acesta este răspunsul-memorie, principiul în baza căruia funcționează imunitatea dobândită și vaccinurile. IgM sunt imunoglobulinele secretate în cursul primului contact al organismului cu un antigen [18, 28].

Ca în orice boală infecțioasă, organismul-gazdă produce anticorpi față de agentul bacterian, respec-

tiv *Streptococcus mutans*. Astfel, consecință a activării limfocitelor B prin antigenele solubile circulante, are loc producerea de anticorpi serici. Aceste imunoglobuline pot fi transportate în saliva prin difuziunea la nivelul capilarelor corionului mucoasei orale și fluidul sulcular. IgG specifice opsonizează *Streptococcus mutans* și favorizează fagocitoza germenilor de către neutrofile și celulele macrofage (MF), care captează complexe imune prin intermediul receptorilor de suprafață FcγR. Germenii sunt opsonizați și nespecific, de către moleculele C3b, care favorizează fagocitoza prin legarea de receptorii CR de pe suprafața MF. În serul sanguin a fost depistat IgG, IgM și IgA contra unei varietăți de antigene ale *Streptococcus mutans*, în special contra glucozil-transferazei și antigenului proteic I/II. Titrul anticorpilor a fost crescut la pacienții cu carii multiple și leziuni carioase nerezolvate. Studiile prospective au arătat că apariția de noi carii se însoțește de o creștere ușoară a IgG și IgM serice contra *Streptococcus mutans* [29].

În studiile noastre anterioare s-a stabilit nivelul ridicat de afectare prin caria dentară la copiii cu boli neuropsihice, gradul de activitate carioasă fiind corelat direct cu nivelul de dezvoltare intelectuală [30, 31]. Luând în considerare faptul că sistemul imunitar și sistemul nervos central (SNC), sunt cele mai importante sisteme integraționale, responsabile de menținerea homeostazei și vitalității organismului, studierea factorilor imuni la copiii cu bolile SNC va permite evaluarea activității funcționale a sistemului imunitar și evidențierea unor aspecte de patogeneză a cariei dentare neexplorate anterior.

Scopul lucrării

Aprecierea nivelului imunoglobulinelor în fluidul oral și serul sanguin și evidențierea influenței acestora asupra afectării prin caria dentară la copiii cu deficiențe mintale.

Materiale și metode

Studiul a fost realizat în cadrul Catedrei de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodonție și ortodonție a USMF „Nicolae Testemițanu”. Pentru evaluarea gradului de afectare prin caria dentară au fost examinați clinic 1272 copii cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani. În studiu au fost incluși 636 de copii cu deficiențe mintale, care au constituit lotul de cercetare (L_1) și 636 copii condițional sănătoși care au format lotul martor (L_0). Au fost calculați indicii de prevalență a cariei dentare (IP) și indicii de experiență carioasă: co, COA și COA+co. Prognozarea cariei dentare și evaluarea complexă a riscului carios a fost efectuată cu aplicarea Software *Cariogram* [32].

A fost apreciată concentrația imunoglobulinelor în fluidul oral și serul sanguin la 264 de copii selectați aleatoriu din ambele loturi. Nivelul imunoglobulinelor a fost determinat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid cu utilizarea reactivelor firmei OOO Vectior-Best (Rusia) și în conformitate cu recomandările producătorului. Studiul a fost aprobat

de Comitetul de Etică a cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” și realizat în conformitate cu cerințele etice, cu obținerea acordului scris al părinților copiilor sau reprezentanților lor legali. Analiza datelor de statistică, folosind teste parametrice și non-parametrice, a fost realizată utilizând programele Microsoft® Excel® 2013 și IBM® SPSS Statistics 22.0 cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

Rezultate și discuții

Toți subiecții luați în observație sunt nativi și rezidenți în Republica Moldova. Loturile de cercetare și martor au prezentat o structură comparabilă după sexe, grupele de vârstă, *mediu de trai* și condiții socio-economice. Copiii din lotul de cercetare au fost diagnosticați cu maladii severe ale SNC asociate cu întârzierea dezvoltării mintale: retardul mintal (RM) moderat a fost stabilit la $24,84 \pm 1,71\%$ din copii, sever — la $35,53 \pm 1,9\%$ iar profund — la $39,63 \pm 1,94\%$ (Fig. 1).

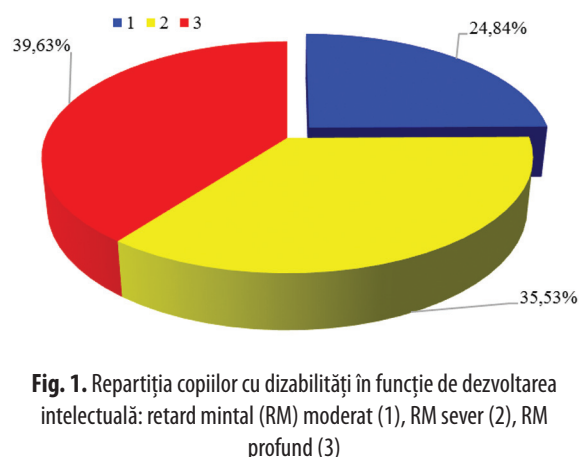


Fig. 1. Repartiția copiilor cu dizabilități în funcție de dezvoltarea intelectuală: retard mintal (RM) moderat (1), RM sever (2), RM profund (3)

Repartiția subiecților în subloturi în funcție de maladiile SNC este reprezentată în fig. 2. Astfel, de paralizie cerebrală infantilă (PCI) suferă $48,12 \pm 1,98\%$ din copii, de epilepsie sau sindromul convulsiv — $21,38 \pm 1,63\%$ din copii. La $14,78 \pm 1,4\%$ din copiii au fost identificate alte maladii congenitale ale SNC (hidrocefalie, microcefalie, encefalopatie, miopatie ș.a.) asociate cu RM. Sindromul Down a fost diagnosticat la $15,72 \pm 1,44\%$ din copii. Din numărul total de copii din lotul de cercetare majoritatea — 439 ($69,03 \pm 1,83\%$) suferă de dizabilități de grad sever și 197 ($30,97 \pm 1,83\%$) din copii — de dizabilități accentuate. La majoritatea copiilor ($84,59 \pm 1,43\%$) au fost constatate dizabilități multiple, fiind asociate deficiențele: motorii ($69,18 \pm 1,83\%$), auditive și de vorbire ($49,69 \pm 1,98\%$) și vizuale ($47,8 \pm 1,98\%$).

Indicatorii de morbiditate prin caria dentară la copiii din lotul de cercetare și lotul martor diferă semnificativ. După cum denotă datele din tabelul 1, caria dentară a fost depistată la $57,86 \pm 1,96\%$ dintre copiii cu maladii severe ale SNC, iar la copiii condițional sănătoși, respectiv la $46,86 \pm 1,98$ ($p < 0,001$). La copiii din lotul L_1 s-au estimat valori statistice semnificativ sporite ale indicatorilor care reflectă experiență carioasă

în dentiția definitivă ($p<0,001$) și mixtă ($p<0,001$): $COA=2,01\pm0,12$, $COA+co=5,57\pm0,16$, comparativ cu valorile acestor indicatori apreciați la copiii din lotul L_0 ($COA=0,84\pm0,06$ și $COA+co=2,46\pm0,13$). Totodată, nu s-au observat diferențe statistic semnificative între valorile indicelui de experiență carioasă în dentiția temporară la copiii din lotul de cercetare ($co=1,84\pm0,1$) și martor ($co=1,82\pm0,1$, $p>0,05$). Probabilitatea de evitare a apariției noilor cavități carioase la copiii cu deficiențe mintale a fost redusă ($34,2\pm0,95\%$), spre deosebire de $63,82\pm0,73\%$ la copiii sănătoși ($t=11,0668$, $p<0,001$). Riscul apariției cariei dentare la copiii cu deficiențe mintale a fost de 1,87 ori mai mare în comparație cu copiii condițional sănătoși.

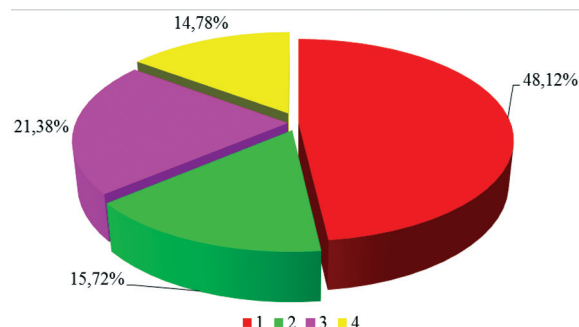


Fig. 2. Repartiția copiilor cu dizabilități în funcție de maladiile sistemului nervos central: PCI asociată cu RM (1), sindromul Down (2), Epilepsie/ sindrom convulsiv asociate cu RM (3), alte maladii ale SNC asociate cu RM (4)

În studiul comparativ efectuat pe un eșantion de 264 de copii cu maladii severe ale SNC (lotul L_1) și 264 copii condițional sănătoși (lotul L_0) s-au stabilit diferențe statistic semnificative a concentrației sIgA în fluidul oral (FO). Astfel, a fost determinată scăderea concentrației sIgA la copiii cu deficiențe mintale ($137,05\pm2,69$ mg/dl, $p<0,001$), fiind de 1,45 ori mai redusă comparativ cu copiii condițional sănătoși ($198,29\pm3,73$ mg/dl, $p<0,001$) (Fig.3). Cele mai scăzute valori ale sIgA în FO au fost estimate la copiii cu sindromul Down ($98,00\pm7,73$ mg/dl, $p<0,001$) și PCI asociate cu RM ($136,45\pm3,35$ mg/dl, $p<0,001$). În plus, la copiii supuși tratamentului anticonvulsivant complex (TAC) concentrația sIgA în FO este de 1,63 ori mai redusă, fiind la limita de normă ($99,65\pm3,152$ mg/dl, $p<0,001$), comparativ cu copiii cu maladii severe ale SNC supuși medicației cu preparate tranchilizante și sedative ($162,4\pm2,690$ mg/dl).

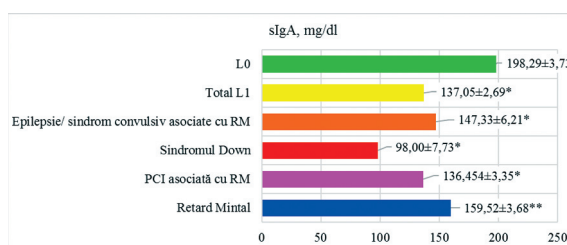


Fig. 3. Concentrația sIgA în fluidul oral la copii
Notă: diferențe statistic semnificative între loturile de copii L1 și L0:
* $p<0,001$; ** $p<0,01$

Nivelul sIgA în FO a fost semnificativ mai mare la copiii carioimuni sau cu activitate carioasă redusă, comparativ cu cei cu activitate carioasă intensă, care la copiii cu dizabilități atinge limitele minime de normă (Fig.4). Astfel, s-a identificat o corelație inversă medie între conținutul sIgA în FO și indicele COA ($\rho=-0,606$, $p<0,001$, $n=176$), ceea ce indică o deficiență relativă a sIgA la copiii cu activitate carioasă intensă. Linia de trend polinomială reprezintă tendința de reducere în timp sub limitele normei a concentrației sIgA în FO la copiii cu maladii severe ale SNC și gradul II sau III de activitate carioasă. Acest fapt indică insuficiența sIgA în FO la copiii cu dizabilități la momentul evaluării, dar și o eventuală deficiență a imunității locale a cavității bucale, fapt necesar de luat în considerare la planificarea măsurilor carioprevenitive individualizate.

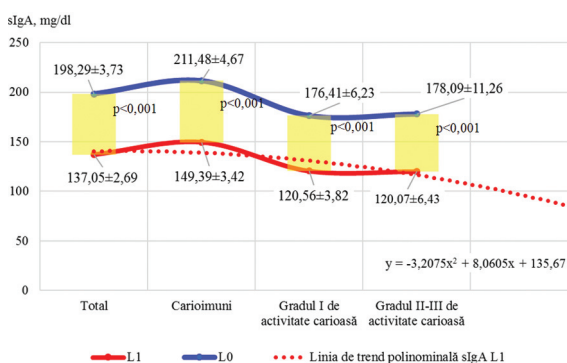


Fig.4. Concentrația sIgA în fluidul oral la copii în funcție de gradul de afectare prin caria dentară

Nu au fost înregistrate variații ale concentrației sIgA în funcție de sexele copiilor examinați. Concentrația sIgA în salivă la copiii de vârstă ante-preșcolară este substanțial mai redusă decât la cei de vârstă școlară.

Tab. 1 Valorile indicilor de experiență carioasă și a șanselor de evitare a apariției cariilor noi la copii

Loturile de copii	p	Indicele de prevalență a cariei dentare (%)	Indicatorii experienței carioase și ai riscului carios (X±ES)				
			dft	DMFT	DMFT+dft	Șansele de evitare a apariției cariilor noi (%)	Riscul carios
L_1	P_1	$57,86\pm1,96$ $p_{1-0}<0,001$	$1,84\pm0,1$ $p_{1-0}>0,05$	$2,01\pm0,12$ $p_{1-0}<0,001$	$5,57\pm0,16$ $p_{1-0}<0,001$	$34,2\pm0,95$ $p_{1-0}<0,001$	Mare (21-40%)
L_0	P_0	$46,86\pm1,98$	$1,82\pm0,1$	$0,84\pm0,06$	$2,46\pm0,13$	$63,82\pm0,73$	Scăzut (61-80%)

ră, ceea ce constituie una din cauzele receptivității lor mai mari la diferite infecții, inclusiv a susceptibilității la carie dentară. La copiii cu deficiențe mintale până la 4 ani concentrația sIgA în lichidul oral nu depășește 69,55 mg/dl (64,05±0,02 mg/dl), fiind sub limita de normă (70-250 mg/dl) la 77,78±2,56 % dintre subiecți. Majorarea concentrației sIgA în lichidul oral a fost observată odată cu creșterea copiilor.

În rezultatul studiului nostru, la copiii condițional sănătoși s-a constatat creșterea concentrației sIgA ca răspuns la majorarea numărului de *Streptococcus Mutans* în FO (Fig.5).

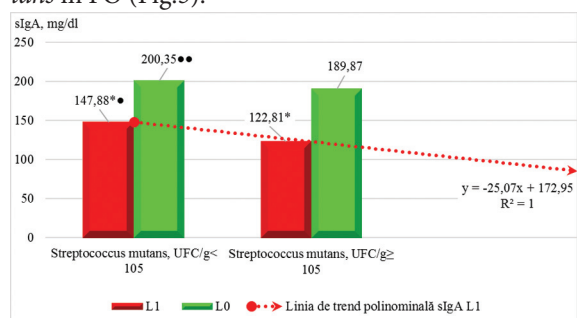


Fig. 5. Conținutul sIgA în salivă la copii în funcție de numărul *Streptococcus Mutans*

Notă: *diferențe statistic semnificative între loturile de copii L1 și L0: *p<0,001;

• diferențe statistic semnificative între subloturile de copii cu numărul *Streptococcus Mutans* în salivă <10⁵ UFC/ml și ≥10⁵ UFC/ml:

• p<0,001; •• p<0,01

La copiii cu deficiențe mintale, însă, nu s-a observat o asemenea tendință, dar s-a stabilit **carelația inversă** puternică (p=-0,911, p<0,001, n=264) între concentrația sIgA și numărul de *Streptococcus Mutans* în FO, dovadă a reducerii protecției antimicrobiene a țesuturilor și organelor cavității bucale. Mai mult, linia de trend polinomială reprezintă tendința de reducere în timp sub limitele normei a concentrației sIgA în FO la copiii cu maladii severe ale SNC și numărul *Streptococcus Mutans* în FO ≥10⁵ UFC/ml. De remarcat valoarea R²=1, ceea ce indică o corespundere perfectă a liniei la date și fiabilitatea prognozei de insuficiență a producerii sIgA de plasmocitele din glandele salivare.

re. Mai mult, la copiii cu deficiențe mintale și concentrația *Streptococcus mutans* ≥10⁵ UFC/ml în FO șansele de evitare a apariției cavitaților carioase noi (evaluate cu utilizarea Software *Cariogram*) (16,55±0,991%, p<0,001) sunt de 2,88 ori mai reduse, comparativ cu copiii practic sănătoși (47,65±1,794%). Acest fapt este confirmat prin corelația puternică între conținutul sIgA în FO și șansele de evitare a apariției cavitaților carioase noi (p=0,911, p<0,001, n=264) la copiii cu maladii severe ale SNC, spre deosebire de corelația slabă stabilită la copiii sănătoși (p=0,239, p<0,001, n=264).

În salivă se apreciază concentrații mici de IgM secretorii (sIgM). Rolul de protecție a sIgM este nesemnificativ. IgM secretorii devin importante la pacienții cu deficit de sIgA, la care sIgM preiau, probabil, funcțiile sIgA deficitare. IgG și IgM de regulă ating o proporție de 1-3% din valoarea plasmatică. Concentrația lor salivară este invers proporțională cu cantitatea de salivă secretată. Este cunoscut și faptul că IgG, IgM și constituenții specifici ai complementului formează opsoninele. Activitatea lor este mult mai puternică la persoanele carioimune, comparativ cu cele cu activitate carioasă sporită. Mecanismul de acțiune se manifestă prin sensibilizarea microorganismelor pentru a fi mai ușor fagocitate de către leucocite. Identificarea factorilor menționați în lichidul oral demonstrează mecanismele antibacteriene de importanță majoră, iar concentrația lor, fiind invers proporțională cu rata fluxului salivar, oferă oportunitatea de compensare a funcției reduse de spălare a salivei, printr-o intensă implicare a mecanismelor biologice antibacteriene.

La copiii condițional sănătoși concentrația imunoglobulinelor în salivă este în limitele normei și nu au fost depistate modificări semnificative în funcție de activitatea procesului carios (IgA=173,19±1,116 mg/dl; IgG=12,25±0,204 mg/dl și IgM=1,03±0,011 mg/dl). Tulburarea imunității umorale, caracterizată prin creșterea nivelului de IgM (1,21±0,025 mg/dl, p<0,001) și reducerea nivelurilor de IgA (99,45±2,495 mg/dl, p<0,001) și IgG (10,07±0,082 mg/dl, p<0,001), a fost depistată la copiii cu dizabilități, comparativ cu

Tab. 2. Concentrația imunoglobulinelor în fluidul oral la copii în funcție de gradul de afectare prin caria dentară

Loturile de copii	Gradul de activitate carioasă	Nr. (%) copiilor	Concentrația imunoglobulinelor (mg/dl, X±ES)			
			sIgA	IgA	IgG	IgM
L ₁	0	152 (57,58%)	149,39±3,421*	126,09±0,541*	9,45±0,095*	1,09±0,023*
	I	54 (20,45%)	120,56±3,816*	82,55±4,368*	11,06±0,197*	1,31±0,064*
	II -III	58 (21,97%)	120,07±6,429*	45,35±4,852*	10,78±0,056*	1,41±0,065*
	total	264	137,05±2,688*	99,45±2,495*	10,07±0,082*	1,21±0,025*
L ₀	0	163 (61,74%)	211,48±4,669	184,97±0,366	12,28±0,329	1,03±0,014
	I	66 (25,00%)	176,41±6,233	165,23±0,060	12,21±0,076	1,03±0,021
	II -III	35 (13,26%)	178,09±11,26	133,37±0,758	12,17±0,096	1,03±0,029
	total	264	198,29±3,733	173,19±1,116	12,25±0,204	1,03±0,011

Notă: diferențe statistic semnificative între loturile de copii L1 și L0: *p<0,001

cei condițional sănătoși. Modificările observate sunt în funcție de severitatea maladiilor psiho-somatice și gradul de activitate carioasă (Tab.2).

La copiii cu maladii severe ale SNC a fost depistată relația statistic semnificativă între severitatea tulburărilor sistemului imunitar și activitatea procesului carios. Astfel, s-a identificat corelația inversă puternică dintre conținutul IgA în FO și valoarea indicelui co ($p=-0,854$, $p<0,001$, $n=230$) și COA ($p=-0,705$, $p<0,001$, $n=176$). Între concentrația IgG în FO și indicele co s-a stabilit relația directă medie IgG ($p=0,661$, $p<0,001$, $n=230$), iar COA, respectiv: $p=0,332$, $p<0,001$, $n=176$. Între nivelul IgM în FO și indicii co și COA, de asemenea s-a depistat relația medie: $p=0,403$, $p<0,001$, $n=230$ și $p=0,461$, $p<0,001$, $n=176$. Datele obținute indică faptul că, la copiii cu deficiențe mintale sunt modificate mecanismele de reglare a sistemului imunitar, care se manifestă prin reducerea concentrației imunoglobulinelor IgA, IgG cu o creștere compensatorie a IgM, fapt agravat de procesul carios activ.

La copiii sănătoși nivelul imunoglobulinelor A, M și G în serul sanguin a fost în limitele normei. Modificarea imunității umorale s-a depistat doar la subiecții cu activitate carioasă moderată și intensă, caracterizată de creșterea nesemnificativă a concentrației IgA și IgM și reducerea semnificativă a concentrației IgG, comparativ cu copiii liberi de carie (Tab.3).

Conform datelor prezentate în tabelul 3, nivelul imunoglobulinelor în serul sanguin a copiilor cu maladii severe ale SNC este redus semnificativ: concentrația IgA ($110,03\pm3,531$ mg/dl, $p<0,001$) este de 1,62

ori, IgG ($573,27\pm5,164$ mg/dl, $p<0,001$) - de 1,65 și IgM ($70,86\pm0,699$ mg/dl, $p<0,001$) - de 1,43 ori mai redusă comparativ cu copiii sănătoși (IgA= $194,53\pm5,847$ mg/dl; IgG= $948,08\pm7,042$ mg/dl; IgM= $101,64\pm0,44$ mg/dl). La copiii cu leziuni carioase este redusă semnificativ concentrația IgA, IgG și IgM, fapt considerat un indicator nefavorabil, de evoluție ulterioară agresivă a cariei dentare, cauzat de tulburarea sau epuizarea sistemului imunitar. Creșterea relativă a concentrației IgA ($119,97\pm4,863$ mg/dl, $p<0,001$) în serul sanguin la copiii cu deficiențe mintale și fără leziuni carioase ar putea reflecta o reacție a organismului la prezența unei cantități mari de bacterii, inclusiv *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar și salivă, fiind totodată un factor important carioprotector sau ar putea reflecta o protecție antibacteriană în cazul afecțiunilor inflamatorii care au o frecvență mai mare la copiii cu dizabilități. Mai mult, la copiii cu maladii severe ale SNC concentrația imunoglobulinelor serice s-a redus semnificativ, proporțional cu creșterea frecvenței *crizelor epileptice* și durata tratamentului anticonvulsivant (Tab.4). Astfel, nivelul IgA s-a redus de 2,2 ori, IgM - de 1,21 ori, iar IgG - de 1,15 ori comparativ cu copiii fără manifestări convulsive epileptice.

Sistemul imunitar și sistemul nervos central (SNC) sunt cele mai importante sisteme integraționale responsabile de menținerea homeostazei și vitalității organismului uman în diferite condiții ale mediului ambiant. Influența stării psiho-emoționale asupra ratei fluxului salivar a fost confirmată de numeroase cercetări întreprinse de academicianul **Павлов И.П.** și discipolii săi **la începutul secolului XX**, urmați de

Tab. 3. Concentrația imunoglobulinelor în serul sanguin la copii în funcție de afectarea prin caria dentară

Loturile de copii	Gradul de activitate carioasă	Nr. (%) copiilor	Concentrația imunoglobulinelor în serul sanguin (mg/dl, X \pm ES)		
			IgA	IgG	IgM
L ₁	carioimuni	152 (57,58%)	119,97 \pm 4,863*	596,17 \pm 6,057*	73,18 \pm 0,428*
	carioreceptivi	112 (42,42%)	96,54 \pm 4,809*	542,19 \pm 8,128*	67,69 \pm 1,496*
	total	264	110,03 \pm 3,531*	573,27 \pm 5,164*	70,86 \pm 0,699*
L ₀	carioimuni	163 (61,74%)	184,56 \pm 7,316	955,42 \pm 9,045	100,39 \pm 0,623
	carioreceptivi	101 (38,26%)	210,62 \pm 9,532	936,23 \pm 11,169	103,66 \pm 0,504
	total	264	194,53 \pm 5,847	948,08 \pm 7,042	101,64 \pm 0,44

Notă: diferențe statistic semnificative între loturile de copii L₁ și L₀: * $p<0,001$

Tab. 4. Concentrația imunoglobulinelor în serul sanguin la copii în funcție de maladiile SNC

Loturile de copii		Concentrația imunoglobulinelor în serul sanguin (mg/dl, X \pm ES)			
		p	IgA	IgG	IgM
Lotul de cercetare (L ₁)	Retard Mintal (RM)	P ₁	165,95 \pm 6,945 $p_{1-4}<0,001$	638,88 \pm 8,063 $p_{1-4}<0,001$	77,76 \pm 0,532 $p_{1-4}<0,001$
	PCI asociată cu RM	P ₂	104,64 \pm 5,013 $p_{2-4}<0,001$	550,64 \pm 8,095 $p_{2-4}>0,05$	68,47 \pm 1,085 $p_{2-4}>0,05$
	Sindromul Down	P ₃	105,19 \pm 7,573 $p_{3-4}<0,001$	616,76 \pm 5,526 $p_{3-4}<0,001$	73,52 \pm 0,481 $p_{3-4}<0,001$
	Epilepsie/sindrom convulsiv asociate cu RM	P ₄	75,42 \pm 5,326 $p_{4-4}<0,001$	529,32 \pm 9,961 $p_{4-4}<0,001$	67,65 \pm 2,058 $p_{4-4}<0,001$
	Total	P _t	110,03 \pm 3,531 $p_{t-0}<0,001$	573,27 \pm 5,164 $p_{t-0}<0,001$	70,86 \pm 0,699 $p_{t-0}<0,001$
Lotul martor (L ₀)		p ₀	194,53 \pm 5,847	948,08 \pm 7,042	101,64 \pm 0,44

mai mulți cercetători [33-38]. Este binecunoscut faptul că glandele salivare au o rețea bogată de fibre ale sistemului nervos vegetativ, fiind un reglator esențial al funcțiilor glandelor salivare și, în cele din urmă, a compoziției proteice a salivei [33]. În rezultatul studiilor experimentale efectuate de un șir de cercetători s-a stabilit că starea psiho-emoțională influențează compoziția proteică a salivei mixte [36, 39]. S-a demonstrat că în cazul tulburărilor emoționale și stresului prelungit se reduce conținutul sIgA [40], dar crește în caz de stres acut și emoții pozitive [34, 41]. Astfel, s-a presupus că starea emoțională influențează mecanismele de apărare a organismului, însă, până la momentul actual nu au fost întreprinse cercetări care ar confirma convingător această ipoteză [38].

În studiile noastre anterioare la copiii cu maladii severe ale SNC a fost depistată starea defectuoasă a igienei cavității orale și concentrația crescută a *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar și scăderea ratei fluxului salivar comparativ cu copiii condițional sănătoși [30, 31]. Mai mult, s-a stabilit tulburarea profilului de citokine în fluidul oral și serul sanguin, caracterizată de majorarea statistic semnificativă a nivelului de citokine proinflamatorii (TNF- α , IL-1 β și IL-6) și de legătura directă între concentrația acestora și gradul de activitate carioasă [42].

În prezentul studiu, la copiii cu deficiențe mintale s-a depistat tulburarea sistemului imunitar, manifestată prin reducerea semnificativă a concentrației sIgA, IgA, IgG și o creștere compensatorie a IgM în fluidul oral. Datele obținute denotă că la copiii cu caria dentară, în special cei cu activitate carioasă intensă are loc tulburarea sistemului imunitar. Totodată, cel mai scăzut nivel al sIgA în FO fiind estimat la copiii cu sindromul Down și paralizie cerebrală infantilă asociate cu retardul mintal.

Datele noastre sunt comparabile cu cele obținute de Balaji K. și coaut., 2016, care au stabilit concentrația redusă a sIgA în saliva pacienților cu sindromul Down până la 92,5 mg/dl [43].

Spre deosebire de datele obținute în studiul nostru, Каркашадзе М., 2004, nu a depistat tulburarea statutului imun la copiii cu epilepsie în rezultatul tratamentului anticonvulsivant, cu excepția celor care au fost tratați cu preparatele din grupul acidului valproic, la care s-a observat creșterea tranzitorie a concentrației IgE indiferent de doza preparatelor administrate [44]. Rezultatele obținute în prezentul studiu denotă faptul că scăderea concentrației sIgA a fost influențată de durata tratamentului anticonvulsivant complex având ca efect secundar reducerea fluxului salivar. Mai mult, concentrația imunoglobulinelor serice este redusă semnificativ, proporțional cu creșterea frecvenței *crizelor epileptice* și durata tratamentului anticonvulsivant. Acest fapt a avut drept rezultat reducerea șanselor de evitare a apariției cavităților carioase noi (evaluate cu utilizarea Software *Cariogram*) până la 34,2% și majorarea riscului apariției cariei dentare de 1,87 în comparație cu copiii condițional sănătoși. Acest fapt este confirmat prin relația inversă

între nivelul sIgA, IgA, IgG în FO și indicii de experiență carioasă.

Datele obținute indică faptul că la copiii cu deficiențe mintale sunt modificate mecanismele de reglare ale sistemului imunitar. Considerăm că tulburarea sistemului imunitar constituie unul din factorii importanți de risc carios și un indicator nefavorabil, de evoluție agresivă a cariei dentare, fapt necesar de luat în considerare la planificarea măsurilor cariopreventive individualizate.

Concluzii

1. La copiii cu deficiențe mintale s-a depistat tulburarea sistemului imunitar, manifestată prin reducerea semnificativă a concentrației sIgA, IgA, IgG și o creștere compensatorie a IgM în fluidul oral și scăderea semnificativă a nivelului IgA, IgG și IgM serice.
2. Scăderea concentrației imunoglobulinelor în fluidul oral și serul sanguin la copiii cu maladii severe ale SNC a fost influențată de frecvența *crizelor epileptice* și durata tratamentului anti-convulsivant complex.
3. La copiii cu deficiențe mintale s-a estimat relația inversă între nivelul sIgA, IgA, IgG în FO și indicii de experiență carioasă.
4. Tulburarea sistemului imunitar la copiii cu maladii severe ale SNC constituie unul din factorii importanți de risc carios și un indicator de evoluție agresivă a cariei dentare, fapt necesar de luat în considerare la planificarea măsurilor cariopreventive individualizate.

Bibliografie

1. Fejerskov O. „Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care”, *Caries Res*, Nr.38/2004, pp. 182-191.
2. Featherstone JD. „The continuum of dental caries-evidence for a dynamic disease process”, *J Dent Res*, Nr.83/2004, pp. 39-42. [PubMed]
3. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. „Dental caries”, *Lancet*, Nr.369/2007, pp. 51-59. [PubMed]
4. Hicks J., Garcia-Godoy F., Flaitz C. „Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1)”, *J Clin Paediatr Dent*, Nr.28/2003, pp. 47-52.
5. Humphrey S.P., Williamson R.T. „A review of saliva: normal composition, flow, and function”, *J Prosthet Dent*, Nr.85/2001, pp. 162-169.
6. Gabryel-Porowska H., Gornowicz A., Bielawska A. „Mucin levels in saliva of adolescents with dental caries”, *Med Sci Monit*, Nr.20/2014, pp. 72-77. [PMC free article] [PubMed]
7. Caufield P.W., Griffen A.L. „Dental caries: an infectious and transmissible disease”, *Pediatr Clin North Am*, Nr.47/2000, pp. 1001-1019.
8. Hahn CL, Best AM, Tew JG. „Cytokine induction by *Streptococcus mutans* and pulpal pathogenesis”, *Infect Immun*, Nr.68/2000, pp. 6785-6789. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
9. Koga T., Oho T., Shimazaki Y., Nakano Y. „Immunization against dental caries”, *Vaccine*, Nr.16(20)/2002, pp. 2027-2044.
10. Милехина С. Состояние локального иммунитета и фосфорно-кальциевого обмена у детей с кариесом. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Владивосток, 2012, 23 с.
11. Liu Z, Que G., Li J., Deng J., Li L., Liu T., Su D. „Correlation be-

- tween children's dental decay and the contents of saliva CCL28 and secretory immunoglobulin A", *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, Nr.1(40)/2015, pp. 102-106. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2015.01.016.
12. Kagami H., Hiramatsu Y., Hishida S., Okazaki Y., Horie K., Oda Y., Ueda M. „Salivary growth factors in health and disease“, *Adv. Dent. Res.*, Nr.14/2000, pp. 99-102.
 13. Heigetyan A., Bragin E., Maksiukov S., Labushkina A., Alutina E., Harseeva G. „The immunologic indicators in patients with caries of contact surfaces of lateral teeth“, *Klin Lab Diagn*, Nr.8(40)/2015, pp. 52-54.
 14. Cogulu D., Onay H., Ozdemir Y., Aslan G.I., Ozkinay F., Kutukculer N., Eronat C. „Associations of interleukin (IL)-1 β , IL-1 receptor antagonist, and IL-10 with dental caries“, *Journal of Oral Science*, Nr.1(57)2015, pp. 31-36.
 15. Gornowicz A., Bielawska A., Bielawski K., Grabowska S.Z., Wojcicka A., Zalewska M. et al. „Pro-inflammatory cytokines in saliva of adolescents with dental caries disease“, *Ann Agric Environ Med*, Nr.219/2012, pp. 711-716.
 16. Hahn C.L., Best A.M., Tew J.G. „Comparison of type 1 and type 2 cytokine production by mononuclear cells cultured with *Streptococcus mutans* and selected other caries bacteria“, *J Endod.* Nr.30/2004, pp. 333-338.
 17. Hirschfeld J., Dommisch H., Skora P., Horvath G., Latz E., Høerauf A., Waller T., Kawai T., Jepsen S., Deschner J., Bekeredjian-Ding I. „Neutrophil extracellular trap formation in supragingival biofilms“, *Int J Med Microbiol*, Nr.4-5(305)/2015, pp. 453-463. doi: 10.1016/j.ijmm.2015.04.002.
 18. Mihaescu G. *Imunologie și imunochimie*, Universitatea din București, 2003, 45 p. <http://ebooks.unibuc.ro/biologie/mihaescu/2a.htm>
 19. Gornowicz, A., Tokajuk, G., Bielawska, A., Maciorkowska, E., Jabłoński, R., Wójcicka, A., Bielawski, K. „The assessment of sIgA, histatin-5, and lactoperoxidase levels in saliva of adolescents with dental caries“. *International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, Nr.20/2014, pp. 1095—1100. <http://doi.org/10.12659/MSM.890468>
 20. Kuriakose S., Sundaresan C., Mathai V. „A comparative study of salivary buffering capacity, flow rate, resting pH, and salivary immunoglobulin A in children with rampant caries and caries-resistant children“, *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, Nr.31/2013, pp. 69-73. [PubMed]
 21. Thaweboon S., Thaweboon B., Nakornchai S., Jitmitree S. „Salivary secretory IgA, pH, flow rates, mutans streptococci and *Candida* in children with rampant caries“, *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, Nr.39/2008, pp. 893-99. [PubMed]
 22. Агаева Н. А. „Роль секреторного IgA в патологии челюстно-лицевой области“, *Фундаментальные исследования*, Nr.4/2010, pp. 11-16.
 23. Chawda J.G., Chaduvula N., Patel H.R. „Salivary sIgA and dental caries activity“, *Indian Pediatr*, Nr.48/2011, pp. 719-721. [PubMed]
 24. Klein M. I., Florio F. M., Pereira A. C., Hofling J. F., Gonçalves R. B. 2004. „Longitudinal study of transmission, diversity, and stability of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* genotypes in Brazilian nursery children“, *J. Clin. Microbiol*, Nr.42/2004, pp. 4620-4626. [PMC free article] [PubMed]
 25. Ranadheer E., Nayak U.A., Reddy N.V., Rao V.A. „The relationship between salivary IgA levels and dental caries in children“, *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, Nr.29/2011, pp. 106-112. [PubMed]
 26. Shifa S., Muthu M.S., Amaral D., Rathna Prabhu V. „Quantitative assessment of IgA levels in unstimulated whole saliva of caries-free and caries-active children“, *J Indian Soc Pedod Prevent Dent*, Nr.26/2008, pp. 158-161.[PubMed]
 27. Jafarzadeh A., Sadeghi M., Karam G.A., Vazirinejad R. „Salivary IgA and IgE levels in healthy subjects: relation to age and gender“, *Braz Oral Res*, Nr.24/2010, pp. 21-27. [PubMed]
 28. Bagherian A., Jafarzadeh A., Rezaeian M. „Comparison of the salivary immunoglobulin concentration levels between children with early childhood caries and caries-free children“, *Iran J Immunol*, Nr.5/2008, pp. 217-221. [PubMed]
 29. Nogueira R.D., Alves A.C., Napimoga M.H., Smith D.J., Matos-Graner R.O. „Characterization of Salivary Immunoglobulin A Responses in Children Heavily Exposed to the Oral Bacterium *Streptococcus mutans*: Influence of Specific Antigen Recognition in Infection“, *Infection and Immunity*, Nr.9(73)/2005, pp. 5675-5684. doi:10.1128/IAI.73.9.5675-5684.2005.
 30. Spinei A. „Morbiditatea prin carie dentară și accesul la tratamentul stomatologic al copiilor cu dizabilități în Republica Moldova“, *Revista Română de Medicină Dentară*, Nr.3(18)/2015, pp. 170-198.
 31. Spinei A., Bălceanu O., Grecu V. Bordeniuc G. „Susceptibilitatea la carie dentară a copiilor cu dizabilități“, *Revista Română de Medicină Dentară*, Nr.4(18)/2015, pp. 284-312.
 32. Bratthall D. „Cariogram — multifactorial risk assessment model for multifactorial disease“, *Community Dent Oral Epidemiol*, Nr.33/2005, pp. 256-264.
 33. Lac G. „Saliva assays in clinical and research biology“, *Pathol. Biol*, Nr.49(8)/2001, pp. 660-667.
 34. Banderas-Tarabay J.A., Zacarias-D-Oleire I.G., Garduno-Estrada R., Aceves-Luna E., Gonzalez-Begne M. „Electrophoretic analysis of whole saliva and prevalence of dental caries. A study in Mexican dental students“, *Arch. Med. Res*, Nr.5(33)/2002, pp. 499-505.
 35. Григорьев И.В., Уланова Е.А., Артамонов И.Д. „Белковый состав смешанной слюны человека: механизмы психофизиологической регуляции“, *Вестник РАМН*, Nr.7/2004, pp. 36-47.
 36. Tabak L.A. „A revolution in biomedical assessment: the development of salivary diagnostics“, *Dent. Educ*, Nr.12(65)/2001, pp. 1335—1339.
 37. Nagler R.M., Hershkovich O., Lischinsky S., Diamond E., Reznick A.Z. „Saliva analysis in the clinical setting: revisiting an underused diagnostic tool“, *J. Investig. Med*, Nr.3(50)/2002, pp. 214-225.
 38. Matsuda H., Kusakabe T., Kawakami T., Nagahara T., Takenaka T., Tsukuda M. „Neuropeptide-containing nerve fibres in the human parotid gland: a semiquantitative analysis using an antibody against protein gene product 9.5“, *Histochem. J*, Nr.29/1997, pp. 539-544.
 39. Lawrence H.P. „Salivary markers of systemic disease: noninvasive diagnosis of disease and monitoring of general health“, *J. Can. Dent. Assoc*, Nr.3(68)/2002, pp. 170-174.
 40. Stephen B. P. „Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation“, *International Immunopharmacology*, Nr.1(3)/2001, pp. 507-520.
 41. Сукманский О.И. Биологически активные вещества слюнных желез, *Здоровье, Киев, 1991, 49 с.*
 42. Spinei A. „Salivary cytokines in disabled children with dental caries“, *Oral Health Dent Manag*, Nr.4(15) (Suppl)/2016, p.70. <http://dx.doi.org/10.4172/2247—2452.C1.034>.
 43. Balaji K., Milne T.J., Drummond B.K., Cullinan M.P., Coates D.E. „A comparison of salivary IgA in children with Down syndrome and their family members“, *Archives of Oral Biology*, Nr.67/2016, pp. 39-45.
 44. Каркашадзе М. Терапевтическая эффективность и побочные действия препаратов вальпроэвой кислоты при эпилепсии у детей. Автореферат дисс. к.м.н., Москва, 2004, 28 с.

Data prezentării: 17.08.2016.
Recenzent: Valeriu Fala